

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

24. Aug. 2000

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 27 SEP 2000

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

EP 00/08279

Aktenzeichen: 199 40 748.7

Anmeldetag: 27. August 1999

Anmelder/Inhaber: Professor Hugo Seinfeld,
München/DE

Bezeichnung: Arzneimittel enthaltend xenogene Oligo-
und/oder Polyribonukleotide

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 06. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hiebinger

PATENTANWÄLTE

**European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys**

DIPL.-ING. H. WEICKMANN
DIPL.-ING. F. A. WEICKMANN
DIPL.-CHEM. B. HUBER
DR.-ING. H. LISKA
DIPL.-PHYS. DR. J. PRECHTEL
DIPL.-CHEM. DR. B. BÖHM
DIPL.-CHEM. DR. W. WEISS
DIPL.-PHYS. DR. J. TIESMEYER
DIPL.-PHYS. DR. M. HERZOG
DIPL.-PHYS. B. RUTTENSPERGER

**POSTFACH 860 820
81635 MÜNCHEN**

**KOPERNIKUSSTRASSE 9
81679 MÜNCHEN**

**TELEFON (089) 45563 0
TELEX 522 621
TELEFAX (089) 45563 999
E-MAIL email@weickmann.de**



07. Juni 2000

Unser Zeichen:
11185P DE/HBshwr

Anmelder:
**Prof. Hugo Seinfeld
Königinstraße 69
80539 München**

Arzneimittel enthaltend xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide

Arzneimittel enthaltend xenogen Oligo- oder/und Polyribonukleotide

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die als wirksamen Bestandteil xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide enthalten. Weiterhin betrifft sie die Verwendung dieser xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide zur Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae und Hautmalignitäten.

10

Hintergrund der Erfindung

15

Viren aus der Familie der Herpesviridae sind weltweit verbreitete Pathogene, für welche die meisten Vertebraten anfällig sind. Die wichtigsten humanen Herpesviren sind Herpes Simplex Virus 1 und 2 (HSV-1, HSV-2), Varicella Zoster Virus (VZV) und Humaner Cytomegalovirus (HCMV). HSV ruft in immunokompetenten Individuen Läsionen der Haut oder Schleimhäute hervor, die als Rezidive mit unterschiedlicher Häufigkeit immer wiederkehren können. Man unterscheidet verschiedene Herpesviren nach der Lokalität der Läsionen, z.B. Herpes labialis oder Herpes genitalis etc.

20

25

Die bisherigen Behandlungsmethoden für solche Viren zielen hauptsächlich auf eine Hemmung der viralen Replikation ab, z.B. mit Acyclovir, als bekannter Inhibitor der viralen DNA-Polymerase. Allerdings kann das Virus mit der Zeit resistent gegen Acyclovir werden, dies trifft insbesondere für Herpes Simplex zu. Zudem verschaffen herkömmliche Mittel zwar Linderung bei akuten Läsionen, können jedoch Rezidive nicht wirksam verhindern.

30

Ende der 60er und anfangs der 70er Jahre fand man im Rahmen der Transplantationsforschung, daß mit xenogenen heterogenen Nukleinsäuren vorbehandeltes Gewebe oder schwache Antigene in verschiedenen immunologischen Untersuchungsmethoden wesentlich erhöhte Antititer

aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden mit einer Anzahl verschiedener Antigene in *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen weiter bestätigt. Es gab jedoch keine Hinweise, daß Nukleinsäuren und insbesondere Oligo- oder/und Polyribonukleotide xenogenen Ursprungs zur Bekämpfung von viralen Infektionen geeignet sein könnten.

Vor allem in den USA wurden zur gleichen Zeit Versuche mit definierten synthetischen Poly- und Oligonukleotiden, besonders Ribonukleotiden angestellt, die aber wegen der hohen Toxizität *in vivo* nicht weiter verfolgt wurden.

10

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Herpesviridae-Infektionen, sowie von malignen Hauterkrankungen geeignet ist. Weiterhin war es eine Aufgabe der Erfindung, ein Arzneimittel bereitzustellen, welches die Rezidivrate bei Läsionen der Haut senkt, insbesondere bei viral verursachten Läsionen.

15

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Arzneimittel, welches als Wirkstoff xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide umfaßt.

20

Xenogen bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, daß die Ribonukleinsäure aus einem anderen als dem damit zu behandelnden Organismus stammt, also solche Oligo- oder/und Polyribonukleotide, welche nicht aus demselben Organismus stammen, dem das Arzneimittel verabreicht werden soll. Bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäß verwendeten xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden um solche aus Tiergeweben (z.B. Rindergewebe, fötales Kälbergewebe), Pflanzen und Einzellern, vorzugsweise aus Hefezellen (insbesondere *Saccharomyces cerevisiae*). Es werden bevorzugt Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus Organismen verwendet, die entwicklungsgeschichtlich dem zu behandelnden Organismus möglichst fernstehen. Bei Arzneimitteln für den

25

30

Menschen wird somit vorzugsweise RNA aus Tiergeweben oder besonders bevorzugt aus Pflanzen oder Einzellern, wie etwa Hefe, verwendet.

Der Erfindung liegen Untersuchungen mit RNA-Präparationen bei Herpes-
5 Infektionen zugrunde. Dabei stellte sich heraus, daß das Auftragen von
isolierter xenogener RNA auf Hautläsionen von Patienten mit Herpes
Simplex labialis, Herpes Simplex cruris disseminata und Herpes Simplex
genitalis, abgesehen von der immediaten Wirkung auf die Läsionen selbst,
10 darüberhinaus überraschenderweise auch die Rezidivrate bei Patienten, die
während des Jahres unter häufig wiederkehrenden Rezidiven litten,
signifikant senkte. Dann wurde gefunden, daß die genannte RNA auch bei
Hauttumoren z.B. Basaliomen ähnlich wirksam ist.

Die erfindungsgemäß verwendeten Oligo- oder/und Polyribonukleotide sind
15 untoxisch und allein nicht antigen.

Es können Präparationen der Gesamt-RNA und deren Salze und
Verbindungen wirksam eingesetzt werden. Besonders ist tRNA bevorzugt.
Als Art der Gewinnung von erfindungsgemäß verwendbaren RNAs ist
20 insbesondere die Phenolextraktion bevorzugt, speziell die hierin als Methode
I und II bezeichneten Verfahren.

Die wirksame Menge der xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide per
Dosierung ist bei jedem Patienten von verschiedenen Faktoren abhängig, z.B.
25 Lokalisation der Läsionen oder Größe und Ausdehnung der betroffenen
Fläche, sowie der Art der Verabreichung. Die Dosierbreite liegt ab 0,1 mg
aufwärts pro Dosiseinheit. Die untere Mengengrenze pro Dosiseinheit liegt
bevorzugt bei mindestens 0,5 mg, stärker bevorzugt bei mindestens 2 mg,
noch stärker bevorzugt bei mindestens 5 mg; und die obere Grenze liegt
30 bevorzugt bei 5 mg, stärker bevorzugt bei 20 mg, noch stärker bevorzugt
bei 10 mg.

Bevorzugt enthält das Arzneimittel der Erfindung die xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide in wesentlich wasserfreier Form, beispielsweise als Flocken, Pulver, Granulat, Salbe oder dgl. Die Oligo- oder/und Polyribonukleotide können jedoch auch als Lösung in Wasser oder einem anderen Lösungsmittel vorliegen.

~~Zusätzlich kann das erfindungsgemäße Arzneimittel physiologisch annehmbare Träger-, Hilfs-, Verdünnungs- oder/und Zusatzstoffe oder/und Adjuvantien umfassen.~~

10

Die galenischen Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide enthalten, können für eine orale Anwendung als Tabletten, Lutsch- und Kautabletten, flüssige Suspensionen, in Pulverform oder Granulaten, Emulsionen, in harten oder weichen Kapseln, in Syrup oder Elixier, als Retardform oder als osmotische Kapsel für eine langsame Freigabe konfektioniert sein.

15

Eine andere galenische Form mit besonders vorteilhafter Wirkung sind wasserfreie Salben aus PEG-Mischungen.

20

Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise topisch, aber auch oral, parenteral, rektal oder durch Inhalation. Der Ausdruck parenteral bezieht sich hier auf subkutane, intravenöse, intramuskuläre und intrasternale Injektionen oder Infusionstechniken.

25

Für die topische Anwendung wird die angewendete Gesamt-RNA oder tRNA bevorzugt als Pulver oder PEG-Salbe (also in wasserfreier Form) auf die betroffene Stelle aufgebracht, bei Pulver gegebenenfalls kann die Haut leicht angefeuchtet werden. Diese läßt man bevorzugt an der Luft offen austrocknen.

30

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Arzneimittelformulierung zur Behandlung von durch Herpesviridae verursachten Krankheiten, das auch die Häufigkeit von Rezidiven bei diesen Krankheiten vermindert. Besonders bevorzugt ist das erfindungsgemäße Mittel zur Behandlung von durch Herpes Simplex Viren und Herpes Zoster (VZV) hervorgerufenen Läsionen, z.B. bei Läsionen und Rezidiven, die von Herpes Simplex labialis (Lippenbläschen) und genitalis verursacht werden.

10 Ebenfalls sind xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide und das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung von Hautmalignitäten, wie etwa Basaliomen, geeignet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der genannten xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herpesviridae-Erkrankungen und Hauttumoren.

20 Vorzugsweise wird jeweils bei einer Läsion oder einer Rezidive eine Behandlung so früh wie möglich durchgeführt, wobei eine einmalige Anwendung bereits die Häufigkeit des Wiederauftretens vermindert.

30 Zusätzlich zur Therapie von Menschen mit den xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide dieser Erfindung können auch Warmblütler wie z.B. Pferde, Rinder, Schafe etc. so behandelt werden.

25 Die Erfindung wird weiter durch die nachfolgenden Beispiele und Versuchsergebnisse erläutert.

Beispiele

Beispiel 1

5 Gewinnung der erfindungsgemäß verwendbaren Oligo- oder/und Polyribonukleotide

Die einschlägige Literatur beschreibt zahlreiche Methoden zur Gewinnung von Nucleinsäuren, Nukleotiden und Nukleosiden, die jedem einschlägig
10 Erfahrenen bekannt sind. Zwei Methoden mit geringen Modifikationen, beide auf Phenolisierung beruhend, kommen hier vorzugsweise zur Anwendung, Methode I zur Gewinnung der Gesamt-RNA (Georgiev, G. P. und Mantieva, V. L., Biochim. Biophys. Acta 61, 153 (1962)) und Methode II zur Gewinnung der tRNA (Bauer, S. et al., Biotechnology and Bioengineering
15 15, 1081 (1973)). Beide Methoden dienen der Extraktion größerer Mengen.

Methode I

Eine 15 % Suspension von Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) wurde in
20 Puffer (A) [0,001 M EDTA, 0,01 M Tris-HCl Puffer, pH 5-6, 25 % Sucrose, 0,5% SDS (Natriumdodecylsulfat), 0,3% Na-Desoxycholat] wurde in einem Waring Blendor bei 10 °C mit 3000 UPM 3 Minuten lang homogenisiert. Das Homogenat wurde mit dem gleichen Volumen der Lösung (B) [80% rekristallisiertes Phenol in Puffer (A), 0,1 % 8-Hydroxychinolin, 1,2 %
25 Diethylpyrocarbonat] versetzt und dann 30 Minuten bei 60 °C langsam gerührt. Alle Pufferlösungen wurden mit deionisiertem Wasser hergestellt, das vorher mit Bentonit aufgeschüttelt worden war. Danach wurde das phenolisierte Homogenat bei Raumtemperatur, ca. 20 °C, 15 Minuten mit 10.000 g zentrifugiert. Die wäßrige Phase wurde abgezogen, die Phenol-
30 und die Zwischenphase wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit dem gleichen Volumen eines 1:1 Gemisches der Lösung (B) und Chloroform-Isoamylalkohol (96:4) versetzt und wie oben beschrieben extrahiert. Die

wäßrige Phase wurde 3 Mal mit einem halben Volumen Diethylether ausgeschüttelt, um das restliche Phenol zu entfernen. Die Lösung wurde auf 2% Natriumacetat gebracht und die RNA mit 2,5 Volumina absoluten Ethanols ausgefällt.

5

Die gefällte RNA wurde bei 0°C und 5000 UPM abzentrifugiert und in einem eiskalten 0,01 M Tris-HCl Puffer, pH 7,0, und 0,001 M MgCl₂ aufgenommen. Zum Abbau eventueller DNA wurde die Lösung mit elektrophoretisch reiner pankreatischer DNase (4 µg/ml) versetzt und während 3 Stunden bei 22°C inkubiert. Dann wurden Proteinreste, die DNase und die RNasen mit Pronase (10 µg/ml) während 3 Stunden bei 37°C verdaut. Während dieser Zeit wurde auch die Pronase durch Selbstverdauung zerstört. Die RNA-Lösung wurde wie oben beschrieben mit der Lösung (B) 20 Minuten bei 60°C unter sanftem Rühren extrahiert, die Phasen durch Zentrifugation getrennt, die wäßrige Phase abgezogen und mit Diethylether ausgeschüttelt. Nach Zusatz von Natriumacetat (Endkonzentration 2%) wurde die RNA mit 2,5 Volumina Ethanol gefällt und abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde in kaltem 2 %-igen Natriumacetat aufgenommen, mit 2,5 Volumina Ethylalkohol gefällt und über Nacht bei -20°C im Alkoholgemisch stehen gelassen. Dann wurde das Präzipitat abzentrifugiert, zweimal mit 75 %-igem, zweimal mit absolutem Ethanol und zweimal mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Wärmeschrank wurde eine lockere, trockene RNA erhalten, die in einem dunklen Glasgefäß bei Raumtemperatur gelagert wurde.

10

15

20

25

Methode II

Diese Methode dient auch zur Extraktion großer Hefemengen (Kilogrammengen).

30

Ein gegebenes Gewicht Hefe wurde in der vierfachen Menge Puffer (A) (s. oben Methode I) im Kälteraum homogenisiert. Dem Homogenat wurden

40% Vol./Vol. der Phenollösung (B) und 5 % Gew./Vol. Eiswürfel aus deionisiertem Wasser zugesetzt und 30 Minuten lang gerührt. Der Überstand wurde abgesaugt und noch zweimal, wie unter Methode I beschrieben, phenolisiert. Die wäßrigen Überstände wurden in einem Gefäß gesammelt, in dem sich eine DEAE-Cellulose-Aufschwemmung (ca. 10 % Gew./Vol., Whatman DE-22), entsprechend dem halben Volumen der gesammelten Überstände, befand. Die DEAE Aufschwemmung wurde 30 Minuten durch Rühren in Suspension gehalten. Dann ließ man die DEAE während einer Stunde sedimentieren. Der Überstand wurde abgesaugt. Inzwischen wurden die Zwischen- und die Phenolphase noch zweimal mit der aliquoten Menge der Lösung (C) (83 % deionisiertes Wasser, 15 % Gew./Vol. Eiswürfel, 2 % Mg-acetat-Konzentrat [0,5M Mg-acetat in 0,25 Mercaptoethanol] 30 Minuten lang gerührt und dann 70-80 Minuten separieren gelassen. Die wäßrigen Überstände wurden in das Gefäß mit der DEAE übertragen, wieder gerührt und sedimentieren gelassen. Der Überstand wurde abgesaugt und die DEAE, wie oben, erst mit Lösung C zweimal, dann nochmals mit Lösung (D) (2 Volumen Mg-acetat Konzentrat, 2 Volumen NaCl-Konzentrat [3,75 M NaCl in Wasser], 0,2 Volumen Tris-HCl Konzentrat [2,5 M Tris-HCl, pH 7,5 in Wasser, 96 Volumen Wasser]) gewaschen.

Die DEAE-Cellulose wurde dann in eine Säule gepackt, die unten abgeschlossen war. Alle weiteren Schritte wurden im Kaltraum bei 4°C ausgeführt. Die Säule wurde mit der 12-fachen Menge des Säuleninhalts der Lösung (D), Flußgeschwindigkeit 1, 4 l/h, (nur durch Schwerkraft) gewaschen. Dann wurde die tRNA mit Lösung E [2 Volumen Mg-acetat-Konzentrat, 0,2 Volumen Tris-HCl-Konzentrat, 14 Volumen NaCl-Konzentrat, und 84 Volumen Wasser, Endkonzentration von NaCl 0,525 M, mit einem Fluß von 3 l/h eluiert. Die Fraktionen, die mehr als 35 $A_{260\text{ nm}}$ Einheiten/ml enthielten, wurden vereint und mit 1,5 Volumen Ethanol ausgefällt. Der weitere Vorgang entsprach Methode I.

Alternativ kann das letzte Präzipitat in Wasser aufgenommen und lyophilisiert werden.

Eine Variante dieser Methode ist die übliche Phenolisierung des Ausgangsmaterials: Aus der Oberphase wird die Roh-tRNA mit Isopropanol gefällt. Der Niederschlag wird nach der Zentrifugation mit dem Natriumacetatpuffer extrahiert und an der DEAE-Zellulose chromatographiert. Die Elution erfolgt mit dem Natriumacetat/Natriumchlorid-Gradienten, wie sie den in der Materie bewanderten Biochemikern bekannt ist. Die geeigneten Fraktionen, s. oben, werden mittels Quotientenmessung bestimmt und vereinigt. Die tRNA wird mit Ethanol gefällt, der Niederschlag wie oben aufgenommen und vorzugsweise lyophilisiert.

Die folgenden Tests wurden zur Untersuchung der Reinheit der Gesamt-RNA und der tRNA und zu deren Charakterisierungen angewendet:

Eiweiß wurde nach Lowry, O.H. et al. (J. Biol. Chem. 193, 265 (1951)) und durch $A_{260}/A_{280} \cong 2$, DNA nach Dische (Mikrochemie 8, 4 (1930)), Gesamt-RNA nach Meibaum (Physiol. Chem. 258, 117 (1939)), quantitative Bestimmung der tRNA und des Aminosäureeinbaus nach Sprinzl und Sternbach (Methods in Enzymology 59, 182 (1979)), Toxizität nach M. Nöldner (persönliche Mitteilung), Pyrogenfreiheit *in vitro* nach DAB 1997 (LAL-Test) und *in vivo* nach Ph.Eur. / DAB 1997 bestimmt.

Ergebnisse der Untersuchungen:

(Eigenschaften der Gesamt-RNA und der tRNA, Durchschnittswerte aus zehn Testungen)

Absorption

$$A_{260}/A_{280} \cong 1,94 - 2,0$$

C, H, N Analyse

C	32,67	32,42
H	5,22	5,20
N	2,29	2,00

5 mit korrespondierenden Werten verschiedener Gesamt- und tRNAs.

UV und IR Spektren

Die UV- und IR-Spektren variieren, sie sind fast gleich, aber nicht identisch, entsprechend biologischen Substanzen.

10

Molekulargewicht

Gesamt- und tRNA aus Hefe \cong 22000-27000 Dalton Durchschnittswert, variierend bei verschiedenen Präparationen ;

15

Protein	DNA (Gesamtinhalt)
2,3 %	neg. Gesamt-RNA <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
1,9 %	neg. tRNA <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
0,9 %	neg. Gesamt-RNA bovinen Ursprungs

20

Durchschnittliche, allgemein übliche Qualität. Verbesserte Reinheit brachte bei unverhältnismäßigem höheren Aufwand keine signifikant verbesserte therapeutische Wirkung.

Aminosäureneinbau bei tRNA, Mittelwert von 10 Untersuchungen

25

Lysin	69 - 85	pMol / A ₂₆₀ Einheit
Phe	41 - 55	
Ser	39 - 50	
Val	77 - 90	

30

Diese Mittelwerte ändern sich bei Hefen verschiedener Lots im angegebenen Rahmen.

Toxizität

Prüfung auf akute Toxizität an der Maus:

Tiere: NMRI Mäuse, männlich, Fa. Janvier, Frankreich

5 Applikation: intravenös in eine Schwanzvene

Beobachtungsdauer: 24 Stunden

Stichprobenumfang: n = 10 in der höchsten Konzentration

Testsubstanz: a. bovine Gesamt RNA

b. tRNA aus Biehefe (*Saccharomyces cerevisiae*)

10 Lösungsmittel: 0,9% NaCl in Wasser p.i.

Ergebnis:

Bis zu einer maximalen Dosierung von 1g/kg/10ml i.v. zeigten die Versuchstiere innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Stunden
15 keinerlei Auffälligkeiten.

Pyrogenfreiheit

A. Der Pyrogengehalt der Gesamt-RNA sowie der t-RNA, beide wie bisher beschrieben, wurde mit dem In-vitro-Test auf Endotoxine nach
20 DAB 1997 (LAL TEST) und an Kaninchen nach Ph. Eur. /DAB 1997 bestimmt.

1. Gesamt-RNA

Endotoxin Standard EC 5

25 Amoebozytenlysat

- Deklarierte Empfindlichkeit: 0,06 EU/ml

- Gefundene Empfindlichkeit: 0,06 EU/ml

Prüflösung: 100mg RNA gelöst in 20ml Wasser-LAL (0,5%)

30 Ergebnis:

Der Endotoxingehalt der Prüflösung 0,5% 1:5 mit Wasser-LAL verdünnt:
< 0,03 EU/ml.

2. tRNA

Endotoxin Standard EC 5

Amoebocytenlysat

- Deklarierte Empfindlichkeit: 0,06 EU/ml

5 - Gefundene Empfindlichkeit: 0,06 EU/ml

Prüflösung: 100mg RNA gelöst in 20ml Wasser-LAL (0,5%)

Ergebnis:

Der Endotoxingehalt der Prüflösung 0,5% 1:10 mit Wasser-LAL verdünnt:

10 < 0,03 EU/ml.

B. In Vivo Prüfung auf Pyrogenfreiheit nach Ph.Eur. /DAB 1997

1. Gesamt-RNA

Prüflösung 1% der Testsubstanz in pyrogenfreiem Wasser p.i.

15 Dosis: 1,0 ml/Tier

Tiere: 3 Kaninchen, entsprechend DAB 1997

Ergebnis:

20 Summe der Temperaturdifferenzen von 3 Kaninchen war 1,05 °C, Pyrogene sind somit nicht nachweisbar.

2. tRNA

Prüflösung 1% der Testsubstanz in pyrogenfreiem Wasser p.i.

Dosis: 1,0 ml/Tier

25 Tiere: 2 mal 6 Kaninchen, entsprechend DAB 1997

Ergebnis:

a. Summe der Temperaturdifferenzen von 6 Kaninchen: 5,40 °C

30 b. Summe der Temperaturdifferenzen von 6 Kaninchen: 4,10 °C,
Pyrogene nachweisbar.

Beispiel 2

Nachweise der Wirksamkeit der Substanzen dieser Erfindung

70 Patienten, davon 40 mit Herpes Simplex I (H. labialis und 30 Patienten
5 mit Herpes Simplex II (H. genitalis), alle mit häufigen Rezidiven wurden mit
Gesamt-RNA behandelt. Die RNA entstammte aus Extraktionen von
bovinem fötalem Gewebe, ausgenommen Leber. Die pulverförmige RNA
wurde auf die leicht angefeuchteten Läsionen, 5 bis 10 mg je nach Größe
der Läsion, aufgebracht und trocknen gelassen. Alle Patienten wurden über
10 1 Jahr beobachtet.

5 Patienten waren in Bezug auf Rezidiven Non-Responder, 7 Patienten
konnten wegen mangelnder Compliance nicht ausgewertet werden. Der
Rest der Patienten, die sonst jährlich mehrere Rezidiven hatten, wiesen
15 einen signifikanten Rückgang der Rezidiven auf. Die Auswertung erfolgte
mittels des non-parametrischen Mann-Whitney U Tests. Die Signifikanz der
Ergebnisse war $p < 0,001$. (SPSS, Npar, Mann-Whitney U-Test)

In einer Doppelblindstudie mit einer Beobachtungszeit von 1 Jahr wurden
20 zwei Gruppen von je 100 Patienten mit Herpes Simplex labialis und Herpes
Simplex genitalis mit mehr als 4 Rezidiven pro Jahr mit boviner Gesamt-RNA
wie oben oder mit tRNA aus Bierhefe behandelt. Die Auswertung erfolgte
nach einem Jahr mit dem Programm SPSS, Npar TEST: Mann-Whitney und
 χ^2 -Test.

25 Im Vergleich mit den Placebopatienten war der Rückgang der Rezidiven
hochsignifikant: bei beiden war $p < 0,001$. Der Unterschied zwischen den
beiden RNA war nicht groß.

30 Diese Ergebnisse rechtfertigen den Einsatz der RNA bei Patienten,
besonders da keinerlei Nebenwirkungen oder toxische Erscheinungen über
mehrere Jahre zu beobachten waren.

Bei Anwendung der beschriebenen Substanzen bei facialem Herpes Simplex bei Patienten, die auch ein faciales Basaliom hatten, wurde festgestellt, daß dieses zurückging. Daher umfaßt die Indikation des erfindungsgemäßen Mittels auch Malignitäten.

Anspruch

- 5 1. Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von durch Herpesviridae
oder/und von Hauttumoren,
dadurch gekennzeichnet,
daß es als Wirkstoff xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide
umfaßt.
- 10 2. Arzneimittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß es zusätzlich physiologisch annehmbare Träger-, Hilfs-,
Verdünnungs- oder/und Zusatzstoffe umfaßt.
- 15 3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Wirkstoff Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus
Tergeweben, Pflanzen oder/und Einzellern umfaßt.
- 20 4. Arzneimittel nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Wirkstoff Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus Hefezellen
umfaßt.
- 25 5. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Wirkstoff xenogene tRNA umfaßt.
- 30 6. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Wirkstoff durch Phenolextraktion gewonnene xenogene
Oligo- oder/und Polyribonukleotide umfaßt.

7. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus
Organismen stammen, die entwicklungsgeschichtlich dem zu
behandelnden Organismus fern stehen.

5

8. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Oligo- oder/und Polyribonukleotide in wasserfreier Form
vorliegen.

10

9. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß es in einer zur topischen Verabreichung geeigneten Form
vorliegt.

15

10. Verwendung von xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden zur
Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae oder/und
Hauttumoren.

20

11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von durch Herpes
Simplex Virus oder/und Varicella Zoster Virus hervorgerufenen
Läsionen der Haut oder/und Schleimhaut.

25

12. Verwendung nach Anspruch 10 zu Behandlung von Basaliomen.

13. Verwendung von xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Infektionen durch
Herpesviridae oder/und Hauttumoren.

30

14. Verfahren zur Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae
oder/und Hauttumoren,

1/2
↓

dadurch gekennzeichnet,
daß man einem einer solchen Behandlung bedürftigen Patienten oder
Tier xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide in einer wirksamen
Menge von 0,1 mg aufwärts pro Dosiseinheit verabreicht.

Zusammenfassung

- 5 Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die als wirksamen Bestandteil xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide enthalten. Weiterhin betrifft sie die Verwendung dieser xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide zur Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae und Hauttumoren.

10

wr/ANM/11185PDE 27.08.1999